

Asthma bei Erwachsenen

Schweres Asthma wird immer leichter

Für Patienten mit einem schweren Asthma hat sich in den letzten Jahren die Situation deutlich gebessert. Denn die Zulassung von monoklonalen Antikörpern mit verschiedenen Wirkungsansätzen hat bei einem Grossteil dieser Patienten eine personalisierte Therapie möglich gemacht, mit der sich das Exazerbationsrisiko ebenso reduzieren lässt wie der Bedarf an oralen Kortikosteroiden. Darüber hinaus werden auch Komorbiditäten gelindert. Doch auch für die Patienten mit leichteren Asthma-Schweregraden gibt es Neuerungen. Dazu wurden im letzten Jahr gleich drei wichtige Leitlinien aktualisiert, die alle in die gleiche Richtung weisen.

Foto: AZA



Prof. Roland Buhl

Unter dem Blickwinkel neuer Leitlinien sei das letzte Jahr sehr produktiv gewesen, betonte Prof. Roland Buhl aus Mainz: «Es wurden innerhalb eines Jahres drei grosse Leitlinien zum Asthma-Management veröffentlicht.» Gemeint sind hier die Deutsch-Österreichische Asthma-Leitlinie Anfang des Jahres, danach die neue Leitlinie der Global Initiative on Asthma (GINA 2018) und schliesslich die Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma in Deutschland (NVL) (1–3). «Alle drei Leitlinien sprechen mit einer Stimme», so Buhl weiter.

Einen hohen Stellenwert bei allen Asthma-Schweregraden haben Basismassnahmen wie Asthmaschulung, Allergie- und Umweltkontrolle sowie die Beachtung allergischer Komorbiditäten, wie Buhl anhand der NVL Asthma deutlich machte. Zudem hat inzwischen die spezifische Immuntherapie auch beim Asthma, wenn eine allergische Pathogenese nachweisbar ist, einen festen Stellenwert. Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten dabei von einem allergologisch qualifizierten Arzt vorgenommen werden, betonte Buhl: «Wir brauchen die allergologische Kompetenz, um solche Therapie- und Präventionsmassnahmen ins Ziel zu bringen.»

Als Beispiel für die Effektivität einer spezifischen Immuntherapie bei einem Asthma präsentierte Buhl die GAP-Studie, in der Kinder (5–12 Jahre) mit einer gräserpollenbedingten allergischen Rhinokonjunktivitis, aber ohne bisheriges Asthma oder Giemen in der Anamnese, eine sublinguale Immuntherapie (SLIT) gegen Gräserpollen erhielten (4). «Die Ergebnisse könnten nicht klarer sein: Patienten unter einer Immuntherapie profitieren in nahezu jeder in dieser Studie geprüften Hinsicht.» Das Fazit für die Praxis lautet für ihn daher: Die allergenspezifische Immuntherapie ist im Hinblick auf die Entstehung und Symptomatik von Asthma eine effektive präventive Massnahme.

Individualisierte Therapie mit Inhalationssteroiden

Ein sehr wichtiger Punkt, der im letzten Jahr viel Beachtung erhielt, ist die Frage nach der individualisierten Therapie mit Inhalationssteroiden. Inhalationssteroiden (ICS) stehen im Mittelpunkt der Therapie bei Asthmaerkrankungen, denn sie haben eine sehr gute Relation zwischen Wirkung und Nebenwirkung. «Deswegen kann man sie jedem Asthmapatienten ohne Wenn und Aber als Basistherapie empfehlen», betonte Buhl. Im Stufenplan sind sie daher auf sämtlichen Stufen der Controller-Therapie zu finden. Das einzige Problem besteht darin, dass die Patienten keinen Soforteffekt spüren – ganz im Unterschied zu den kurz wirksamen Betamimetika, die als Reliever nur bei Atemnot inhaliert werden sollen. Das ist der Grund, warum man ab Stufe 3 häufig eine Kombination eines Inhalationssteroids mit einem lang wirksamen Betamimetikum (LABA) empfiehlt. Wegen dieses für den Patienten spürbaren Effekts haben solche Fixkombinationen eine hohe Akzeptanz, und deswegen stellt sich auch schon seit vielen Jahren die Frage, ob man eine solche Fixkombination nicht schon viel früher einsetzen könnte. «Wir haben es alle gemacht, aber es gab dazu keine Evidenz», so die Erfahrung von Buhl.

Zumindest für die Asthmastufe 2 wurde diese Evidenz nun nachgeliefert. Es ging hierbei um die Frage, ob man bei Asthmapatienten mit leichter Erkrankung, die lange beschwerdefreie Phasen haben, in den symptomatischen Phasen statt eines kurz wirksamen Betamimetikums und einer Dauertherapie mit inhalativen Steroiden, die dann von vielen Patienten als «nutzlos» empfunden und daher nicht eingesetzt werden,

LINKTIPP

GINA-Broschüre zu schwerem Asthma

Die Global Initiative for Asthma (GINA) bietet auf ihrer Internetplattform die englischsprachige Broschüre «Difficult-to-treat & severe asthma» an. Auf nur 16 Seiten werden alle Informationen zu Diagnose, Differenzialdiagnose, Management, Phänotypisierung einschliesslich Indikationsstellung für die Biologika und Langzeitmanagement dieser Patienten zusammengefasst. Die letzte Aktualisierung stammt vom April 2019.



Download unter
www.rosenfluh.ch/qr/gina_severe-asthma
oder direkt via QR-Code

eben eine Bedarfstherapie mit einer ICS/LABA-Fixkombination geben könnte. Hierzu wurden im «New England Journal of Medicine» zwei Arbeiten publiziert (5, 6).

In einer dieser Studien wurde die derzeit empfohlene Standardtherapie, also die ICS-Dauertherapie (Budesonid) plus ein kurz wirksames Betamimetikum (SABA, hier Terbutalin) bei Bedarf, mit der Dauertherapie mit einem Plazeboinhalator sowie einer ICS/LABA-Fixkombination (Budesonid/Formoterol) bei Bedarf sowie mit Plazebodauertherapie und dem SABA (Terbutalin) bei Bedarf verglichen (5). Bezüglich der Symptomkontrolle schnitt die leitliniengemässe ICS-Dauertherapie plus SABA bei Bedarf am besten ab. «Wer also eine hundertprozentige Symptomkontrolle möchte, sollte bitte auch in Zukunft ein inhalierbares Kortison auf Dauer anwenden», konstatierte Buhl. Damit habe man in nahezu 44,4 Prozent der Studienwochen sein Asthma so kontrolliert, dass bei täglicher Abfrage keine Symptome mehr angegeben werden. Allerdings schnitt die bedarfsorientierte Therapie mit der Fixkombination bezüglich der Wochen mit gut kontrolliertem Asthma mit 34,4 Prozent nur unwesentlich schlechter ab, und die alleinige SABA-Bedarfstherapie mit 31,1 Prozent am schlechtesten. Die schweren Asthmaanfälle, die entweder zur systemischen Kortikoidtherapie oder sogar zur stationären Aufnahme führten, waren allerdings unter der alleinigen SABA-Bedarfstherapie mehr als doppelt so häufig, während sie unter ICS-Dauertherapie und unter ICS/LABA-Bedarfstherapie nahezu gleich selten auftraten. Man müsse daher davon ausgehen, dass im Praxisalltag diejenigen Patienten, die ihre ICS-Dauertherapie wegen vermeintlicher Ineffektivität weglassen, dadurch ein viel höheres Risiko für schwere Asthmaereignisse haben und von der ICS/LABA-Fixkombination bei Bedarf profitieren würden. Diese Strategie wurde durch die zweite Studie bestätigt (6).

Sie erzielen die überwiegende Mehrheit der günstigen therapeutischen Effekte mit relativ niedrigen Dosen.

Aus diesem Grund bleibt die Empfehlung in den Leitlinien erhalten: Basistherapie auch bei leichtem Asthma ist die Dauertherapie mit Inhalationssteroiden. Aber: Patienten, die den mit einer Dauertherapie verbundenen Aufwand höher einschätzen als eine maximal erzielbare Symptomkontrolle oder die die mit einer Dauertherapie potenziell verbundenen Risiken fürchten, kann ab sofort mit sehr guter Evidenz empfohlen werden, eine ICS/Formoterol-Fixkombination nur bei Bedarf einzunehmen (3). Unter den lang wirksamen Betamimetika ist diese Strategie allerdings nur mit Formoterol umsetzbar, da nur Formoterol neben seiner langen Wirksamkeit auch über einen ausreichend schnellen Wirkungseintritt verfügt.

Möglichkeiten und Grenzen der Dosissteigerung von Inhalationssteroiden

«Ich gehöre zu der Fraktion, die schon seit Jahren sagt, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve inhalierbarer Kortikoide zumindest bei leichtem bis mittelgradigem Asthma relativ flach ist»,

konstatierte Buhl: «Sie erzielen die überwiegende Mehrheit der günstigen therapeutischen Effekte mit relativ niedrigen Dosen.» Eine Dosiserhöhung steigert vor allem das Nebenwirkungsrisiko, bringt aber nur wenig zusätzliche erwünschte Effekte. Auch diese praktische Erfahrung vieler Pneumologen wurde nun durch eine kontrollierte Studie abgesichert, wie Buhl berichtete: Erstmals wurde die Vervierfachung der ICS-Dosis zu Zeiten erhöhter symptomatischer Belastung über einen einjährigen Zeitraum in einer offenen Studie geprüft mit 1871 Asthmapatienten, die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation hatten (7). Selbst diese Vervierfachung brachte nur eine marginale Verbesserung der Symptomenkontrolle – so lag der Anteil von Patienten mit Exazerbationen in der Standarddosis-Gruppe bei 52 Prozent und in der Vierfachdosisgruppe bei 45 Prozent (7). In einer pädiatrischen Studie wurde im kontrollierten, verblindeten Design bei 254 Kindern (5–11 Jahre) mit leicht- bis mittelgradigem Asthma und ebenfalls mindestens einer Exazerbation im Vorjahr der Vergleich zwischen einer Standarddosis Fluticason (2×2 Inhalationen, 44 µg) und einer Fünffachdosis (2×2 Inhalationen, 220 µg) verglichen. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit, ein Therapieversagen zu erleiden, zeigte sich hier kein Unterschied zwischen einer Beibehaltung der Steroid-dosis im Vergleich zur Verfünffachung (8). «Das heisst: Es ist für etwa 90 Prozent der Patienten mit Asthma nicht sinnvoll, die Dosis inhalierbarer Kortisone immer weiter zu erhöhen», betonte Buhl. Es sei viel sinnvoller, eine andere Substanz hinzuzufügen, wie zum Beispiel einen lang wirksamen Bronchodilatator, denn damit sei sehr wahrscheinlich ein besserer Effekt auf die Asthmakontrolle zu erzielen.

Bei Patienten mit einem schweren Asthma sollte man alle Optionen der verfügbaren inhalativen Therapie ausschöpfen. Dazu zählen heute neben ICS sowohl lang wirksame Betaagonisten (LABA) als auch lang wirksame Muskarinantagonisten (LAMA). Nur in dieser Reihenfolge ergeben auch Steigerungen der ICS-Dosierungen einen Sinn. In der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie wird daher empfohlen, vor der Erwägung einer Biologikatherapie erst einmal das ICS in Hochdosis zu geben (3). Zur Orientierung, wie hoch eine hohe Dosis bei den einzelnen Substanzen jeweils sein soll, wurde eine *Tabelle* erarbeitet, die hierzu klare Vorgaben liefert (3). «Man sollte zumindest diese Dosierungen einmal erprobt haben, um sicherzugehen, dass man das Potenzial der inhalativen Therapie ausgeschöpft hat», so die Empfehlung von Buhl.

Typ-2-Asthma – eine neue Asthmatypisierung

Wenn dann trotzdem noch keine Asthmakontrolle erzielt werden konnte und sich die Frage nach dem Einsatz eines Biologikums stellt, dann ergibt eine präzise Phänotypisierung Sinn. Denn für eine optimale Auswahl des am besten geeigneten Antikörpers ist es wichtig, das allergische vom eosinophilen Asthma zu unterscheiden. Die beteiligten Immunmechanismen, Zellen und Mediatoren weisen bei diesen beiden Typen ebenfalls Unterschiede auf: Das allergische Asthma wird vom adaptiven Immunsystem und damit in erster Linie von den T-Helferzellen dominiert. Beim eosinophilen Asthma sind es die dem angeborenen Immunsystem zugeordneten Typ-2-Lymphozyten und die eosinophilen Granulozyten, welche die Entzündungsreaktion dominieren. Diese als Typ-2-

Lymphozyt bezeichnete, neu beschriebene Zelle ist nach den Worten von Buhl dafür verantwortlich, «dass wir in der Pneumologie nicht mehr vom TH2-Signal, sondern vom Typ-2-Signal sprechen». Wir wissen seit etwas über 100 Jahren, dass es allergische und nicht allergische Asthmatiker gibt, seit etwa 60 Jahren wissen wir, dass es eosinophiles und nicht eosinophiles Asthma gibt, wir wissen seit etwa 20 Jahren, dass die TH2-Zelle des adaptiven Immunsystems eine Schlüsselrolle beim allergischen Asthma spielt. Weil beim nicht allergischen, eosinophilen Asthma die genau gleichen Zytokine produziert werden, spricht man in der Pneumologie nicht mehr vom TH2-, sondern vom Typ-2-Asthma. Und nur beim Typ-2-Asthma sind die heute verfügbaren Biologika sinnvoll. Ein solches Typ-2-Asthma liegt definitionsgemäss vor, wenn der Patient

- ▲ eine Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und/oder
- ▲ FeNO ≥ 20 ppb und/oder
- ▲ einen klaren Allergiebezug der Beschwerden, gesichert mit Allergietestung und spezifischem IgE, und/oder
- ▲ Eosinophile im Sputum ≥ 2 Prozent hat.

Diese Tests sollten mindestens einmal wiederholt werden. Ein Typ-2-Asthma kann dabei entweder ein schweres allergisches oder ein schweres eosinophiles Asthma sein.

Welche Biologika für welches Asthma?

Die weitere Unterteilung des Typ-2-Asthas in das allergische und das eosinophile Asthma kann für die Entscheidung herangezogen werden, ob als Biologikum eher ein Anti-IgE oder ein Anti-IL-5/Anti-IL-5R gewählt werden sollte. Dabei sollte man nicht allein auf die Biomarker, also in erster Linie auf den Allergienachweis und die Eosinophilenzahlen, vertrauen, sondern auch die klinische Relevanz der Befunde prüfen. «Biomarker helfen uns, aber sie sind nicht eine allein seligmachende Botschaft. Die Klinik und das Biomarkerprofil müssen übereinstimmen. Wenn sie nicht übereinstimmen, muss man einmal mehr überlegen», betonte Buhl.

Anti-IgE

Der Anti-IgE Omalizumab (Xolair®) verfügt mittlerweile über eine solide Datenlage. Unter den neuen Studien zu diesem Therapieprinzip hob Buhl die Real-life-Studie STELLAIR

hervor, in der retrospektiv bei 723 Patienten mit schwerem allergischen Asthma das Ansprechen auf Omalizumab in Abhängigkeit von der Eosinophilenzahl im Blut bei Therapiebeginn untersucht wurde (9). Diese Studie zeigte, dass auch bei einem grossen Teil der Patienten mit allergischem Asthma (52,1% der Erwachsenen und 73,8% der Kinder/Jugendlichen) Eosinophilenzahlen $\geq 300/\mu\text{l}$ vorlagen. Die Raten des Ansprechens auf die Therapie waren bei Patienten oberhalb und unterhalb dieses Grenzwertes sehr ähnlich, Omalizumab war also bei Patienten mit allergischem Asthma und hohen Eosinophilenzahlen effektiv.

Anti-IL-5 und Anti-IL-5R

Mittlerweile stehen für dieses Therapieprinzip mit den IL-5-Antikörpern Mepolizumab (Nucala®) und Reslizumab (Cinqaero®) sowie mit Benralizumab (Fasenra®), einem Antikörper gegen den IL-5-Rezeptor vom Typ α (Anti-IL-5R α), drei zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Diese drei Optionen sind alle hoch wirksam, weisen aber Unterschiede in der Dosierung und in der Applikationsform auf. Derzeit existierten keine direkten Kopf-an-Kopf-Vergleiche, betonte Buhl: «Ich vermag im Moment wirklich nicht zu sagen, wann Sie welchen dieser drei Antikörper nehmen sollen.» Dies sollte im Gespräch mit den Patienten entschieden werden. Bei allen drei Substanzen hat Buhl trotz erfüllter Indikation Non-responder beobachtet, die beim Wechsel auf einen der anderen Antikörper angesprochen haben. «Deswegen sollte man zumindest bei den IL-5-Medikamenten den Patienten eine zusätzliche Chance geben», so die Empfehlung von Buhl.

Die gute Nachricht: Spricht ein Patient auf eine dieser Therapien an, dann bleibt das Ansprechen auch langfristig erhalten. Für den Antikörper Mepolizumab wurde dies in der Studie COLUMBA, einer Open-label-Fortsetzungsstudie von DREAM, gezeigt (10): Nach der 1-jährigen DREAM-Studie erhielten insgesamt 347 Patienten für weitere 3^{1/2} Jahre Mepolizumab. In DREAM selbst war eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate von 3,49 im Jahr vor Studienbeginn auf nunmehr 1,07 unter Mepolizumab (Plazebo: 2,18) registriert worden. In den Folgejahren wurde nun in COLUMBA eine konsistent niedrige jährliche Exazerbationsrate von 0,71 im zweiten, 0,82 im dritten und 0,71 im

Tabelle:

Dosierungen inhalativer Kortikosteroide für Erwachsene

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in μg	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis
Beclometasondipropionat (BDP) – Pulver zur Inhalation	200–500	> 500–1000	> 1000	≥ 2000
Beclometasondipropionat (BDP) – Dosieraerosol	100–200	> 200–400	> 400	≥ 1000
Budesonid	200–400	> 400–800	> 800	≥ 1600
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320
Fluticasonfuroat	100	–	200	200
Fluticasonpropionat	100–250	> 250–500	> 500	≥ 1000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800

Quelle nach ERS-/ATS-Empfehlung

Anti-IgE	Allergien	Urtikaria
	ABPA ²	chronische Rhinosinusitis s/w Polyposis nasi ³
Anti-IL-5 (R)	Hypereosinophilie ⁴	chronische Rhinosinusitis s/w Polyposis nasi ³
	Churg-Strauss-Syndrom ⁵	
Anti-IL-4/13	atopische Dermatitis ⁶	
	chronische Rhinosinusitis s/w Polyposis nasi ³	

1. Maurer et al., NEJM 2013; 2. Voskamp et al., JACI 2015; 3. Bachert et al., JACI 2017; 4. Roufousse et al., JACI 2012; 5. Wechsler et al., NEJM 2017; 6. Simpson et al., NEJM 2016.

Personalisierte Therapie des schweren Asthmas in Abhängigkeit von Komorbiditäten

vierten Behandlungsjahr registriert. Eine wichtige Beobachtung von Buhl: Auch wenn Patienten aus verschiedenen Gründen die Therapie mit dem Antikörper unterbrochen hatten, sprachen sie anschliessend wieder an. Nebenwirkungen waren auch in der Langzeitanwendung selten.

Für Benralizumab liegen mit der Studie BORA ebenfalls Langzeitdaten vor. BORA ist eine 1-jährige Follow-up-Studie der Phase-III-Studien SIROCCO und CALIMA. In dieser Studie, die primär die Verträglichkeit untersuchte, zeigten sich im Vergleich zu Plazebo keine relevanten Nebenwirkungen. Darüber hinaus lieferte BORA auch Informationen auf die Frage, wie es sich auf die Immunfunktion der Patienten auswirkt, wenn die Eosinophilen verschwunden sind. In der Beobachtungszeit nach der letzten Injektion zeigte sich, dass nach einer Beendigung der Benralizumabtherapie die Eosinophilenzahlen nach 4 bis 6 Wochen wieder anstiegen. «Deswegen die klare Botschaft: In Mitteleuropa, wo ein niedriges Parasitenrisiko besteht, sind eosinophile Granulozyten in der Regel nicht erforderlich. Sie handeln sich durch deren Elimination keine relevanten, klinisch wesentlichen Nebenwirkungen ein», betonte Buhl.

Anti-IL-4/IL-13

Das bei der atopischen Dermatitis bereits erfolgreich eingesetzte Biologikum Dupilumab (Dupixent®) entfaltet seine Wirkung über eine Hemmung der IL-4-Rezeptor-Untereinheit, wodurch die Signalweiterleitung der beiden Interleukine IL-4 und IL-13 verhindert wird. Zur Effektivität bei Asthmapatienten wurde im letzten Jahr unter anderem eine grosse Phase-III-Studie mit 1902 Teilnehmern veröffentlicht. Auch Dupilumab wirkt beim Typ-2-Asthma mit einer signifikanten Senkung der Exazerbationsrate – in der vorgestellten Studie wurde in den beiden Gruppen gegenüber Plazebo eine Reduktion schwerer Exazerbationen um 48 Prozent (200 mg s.c. alle 2 Wochen) beziehungsweise um 46 Prozent (300 mg s.c. alle 2 Wochen) festgestellt (11). Der Effekt war umso ausgeprägter, je höher die Ausgangseosinophilenzahl oder auch die NO-Konzentration in der Ausatemluft war. Die Lungen-

funktion verbesserte sich in den Verumgruppen ungefähr in der gleichen Grössenordnung, wie dies bereits bei den anderen Antikörpern gezeigt worden war. In einer Studie bei Patienten mit kortikoidabhängigem schwerem Asthma konnte auch eine Reduktion der Dosis oraler Kortikoide um 28 Prozent gegenüber Plazebo belegt werden (12). Bei 48 Prozent der Patienten konnten die oralen Steroide sogar komplett abgesetzt werden (12).

Bei der Therapie mit Dupilumab sollte man wissen, dass die Zahl der Bluteosinophilen zunächst ansteigt. Denn anders als bei IL-5-Antikörpern, welche die Produktion von Eosinophilen im Knochenmark hemmen, blockiert Dupilumab mit IL-13 das Zytokin, das für die Einwanderung der Eosinophilen aus dem Blut in die Lunge verantwortlich ist; daher bleiben sie vermehrt im Blut. Die Vorteile einer Dupilumabtherapie liegen insbesondere in deren Effektivität hinsichtlich einer eventuell gleichzeitig vorliegenden atopischen Dermatitis; daneben werden auch eine chronische Rhinosinusitis und Polyposis nasi positiv beeinflusst.

Auf dem Weg zur Personalisierung der Asthmatherapie

Diese Antikörper seien über das Asthma hinaus effektiv, betonte der Mainzer Pneumologe abschliessend. In Abhängigkeit von den häufig vorhandenen Komorbiditäten und deren Beeinflussung durch die heute verfügbaren Antikörper sei eine personalisierte Therapie möglich, die an Effektivität und Qualität zunehme und deren Indikationsspektrum immer breiter werde, so Buhl: «Schweres Asthma wird immer leichter.» ▲

Adela Žatecky

Quelle: Vortrag «Asthma beim Erwachsenen» von Professor Roland Buhl beim Allergo Update, 8. und 9. März 2019 in Berlin.

Referenzen:

1. Deutsche Atemwegsliga, DGP & ÖGP: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie 2017; 71(12): 849–919.
2. Global Initiative for Asthma: The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/>
3. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma, 3. Auflage. <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>
4. Valovirta E et al.: Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(2): 529–538.
5. O'Byrne PM et al.: Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. N Engl J Med 2018; 378(29): 1865–1876.
6. Bateman ED et al.: As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. N Engl J Med 2018; 378(29): 1877–1887.
7. McKeever T et al.: Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. N Engl J Med 2018; 378(10): 902–910.
8. Jackson DJ et al.: Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. N Engl J Med 2018; 378(10): 891–901.
9. Humbert M et al.: Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J 2018; 51(5). pii: 1702523.
10. Khatri S et al.: Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; pii: S0091-6749(18)31479-9 (in press).
11. Castro M et al.: Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med; 378(26): 2486–2496.
12. Rabe KF et al.: Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med; 378(26): 2475–2485.